

**EVALUASI PEMILIHAN DAN INTERAKSI OBAT
ANTIDIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELLITUS DI
INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT ROEMANI
MUHAMMADIYAH SEMARANG PADA TAHUN 2008**

SKRIPSI



Oleh :

**RATIH AYU FELISTA
K100060208**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia (2003) diperkirakan penduduk Indonesia yang berumur di atas 20 tahun sebesar 133 juta jiwa. Dengan prevalensi DM 14,7% (8,2 juta jiwa) di daerah urban dan 7,2% (5,5 juta jiwa) di daerah rural, yang diperkirakan pada tahun 2030 akan naik berdasarkan pola pertumbuhan penduduk menjadi 12 juta diabetisi di daerah urban dan 8,1 jiwa di daerah rural (Anonim, 2006^a).

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat (Schteingart, 2006). Bila diabetes mellitus tidak segera diobati, maka akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein serta risiko timbulnya gangguan mikrovaskular atau makrovaskular meningkat (Schteingart, 2006). Penanganan DM yang tidak tepat juga akan menimbulkan komplikasi pada berbagai organ tubuh seperti mata, ginjal, jantung, pembuluh darah kaki, saraf dll (Waspadji, 1996).

Obat berperan sangat penting dalam pelayanan kesehatan. Berbagai pilihan obat saat ini tersedia, sehingga diperlukan pertimbangan-pertimbangan yang cermat dalam memilih obat untuk suatu penyakit. Terlalu banyaknya jenis obat yang tersedia ternyata dapat memberikan masalah tersendiri dalam praktik,

terutama menyangkut pemilihan dan penggunaan obat secara benar dan aman (Anonim, 2000).

Menurut Suwanti (2009), dari 30 pasien DM yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Umum Sukoharjo terdapat 10 pasien yang mengalami *drug related problems*, yaitu 5 kasus salah obat dan 5 kasus yang lain adalah terapi obat tidak perlu. Penelitian lain menurut Kusumasari (2007), tinjauan interaksi obat yang dilakukan pada pasien DM di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2006, diperoleh hasil 0,79% terjadi interaksi obat antara obat DM dengan obat DM, dan 15,23% terjadi interaksi obat antara obat DM dengan obat lain.

Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang dipilih sebagai tempat penelitian karena jumlah penyakit DM di rumah sakit ini cukup banyak pada tahun 2008, yaitu terdapat 293 kasus yang menempati peringkat ke-5 jenis penyakit terbanyak. Di rumah sakit ini juga belum terdapat penelitian mengenai evaluasi pemilihan dan interaksi obat antidiabetik pada pasien diabetes mellitus.

Dari uraian tersebut di atas, mendorong pentingnya dilakukan penelitian ini untuk mengetahui pemilihan obat serta interaksi obat antidiabetik pada pasien DM yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, disusunlah permasalahan dari penelitian ini, meliputi :

1. Bagaimana ketepatan pemilihan antidiabetik pada pasien DM yang dirawat di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang pada tahun 2008.
2. Berapa besar kejadian interaksi obat antidiabetik serta obat apakah yang berpotensi terjadi interaksi obat pada pasien DM tersebut.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui :

1. Ketepatan pemilihan antidiabetik pada pasien DM yang dirawat di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang pada tahun 2008.
2. Banyaknya kejadian interaksi obat antidiabetik serta obat yang berpotensi terjadi interaksi obat pada pasien DM tersebut.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Pengertian

Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi dan polifagi, disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau postprandial ≥ 200 mg/dL atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dL). Hiperglikemia timbul akibat berkurangnya insulin, sehingga glukosa darah tidak dapat masuk ke sel-sel otot, jaringan adiposa atau

hepar dan metabolismenya terganggu. Pada DM, glukosa tidak dapat masuk ke sel sehingga energi utama diperoleh dari metabolisme lemak dan protein (Suherman, 2007).

Diabetes mellitus sering disebut sebagai *the great imitator* (peniru yang handal), karena penyakit ini dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan (Waspadji, 1996).

b. Klasifikasi

Berdasarkan metode presentasi klinis, umur awitan dan riwayat penyakit telah diperkenalkan beberapa klasifikasi diabetes mellitus. *American Diabetes Assosiation (ADA)*, memperkenalkan klasifikasi diabetes berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes dan gangguan toleransi glukosa. Terdapat empat klasifikasi klinis gangguan toleransi glukosa, yaitu DM tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional (kehamilan) dan tipe lain (akibat kelainan genetik, penyakit, obat dan infeksi) (Schteingart, 2006).

Diabetes tipe 1, merupakan akibat dari perusakan autoimun sel beta pankreas dibuktikan dengan diagnosis pada 90% orang terdapat sejumlah kecil sel antibodi, antibodi untuk asam glutamat dekarboksilase dan antibodi untuk insulin. Pada umumnya diderita anak-anak dan remaja, namun dapat terjadi pada umur berapapun. Pada usia muda terjadi laju kecepatan perusakan sel beta ditandai dengan ketoasidosis, ketika dewasa sering dipelihara dengan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis untuk beberapa tahun (Triplitt *et al.*, 2005).

Diabetes tipe 2, karakteristik dari tipe ini adalah resisten insulin sehingga relatif kurangnya sekresi insulin. Kebanyakan penderita tipe ini disertai obesitas,

hal ini yang menyebabkan resisten insulin. Hipertensi, dislipidemia dan peningkatan level plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) juga ditunjukkan pada penderita tipe ini. Ketidaknormalan ini sering disebut "*insulin resistance syndrome*" (Triplitt *et al.*, 2005).

Diabetes gestasional, akibat peningkatan sekresi berbagai hormon sehingga mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, pasien yang mempunyai predisposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinis diabetes pada kehamilan (Schteingart, 2006). Deteksi klinik diabetes ini sangat penting, hal ini untuk mengurangi angka mortalitas dan morbiditas perinatal (Triplitt *et al.*, 2005).

Diabetes tipe lain, merupakan diabetes yang disebabkan kelainan genetik fungsi sel beta (MODY 1, MODY 2, MODY 3 dan DNA mitokondria). Penyebab lain yaitu penyakit pada eksokrin pankreas (pankreatitis, trauma/pankreatektomi, neoplasma, cistic fibrosis, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus). Dapat juga disebabkan adanya penyakit endokrin, pemakaian obat/zat kimia (glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, tiazid, dilantin dan interferon) dan akibat infeksi (Anonim, 2005).

c. Komplikasi

Diabetes mellitus jika berkembang penuh secara klinik, maka ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vaskular mikroangiopati serta neuropati. Biasanya, manifestasi klinis hiperglikemia sudah bertahun-tahun mendahului timbulnya kelainan klinis dari penyakit vaskularnya (Schteingart, 2006).

Komplikasi akut dari DM seperti koma ketoasidosis, namun kini bergeser ke arah komplikasi kronis. Pada dasarnya komplikasi kronik DM terjadi pada semua pembuluh darah di semua bagian tubuh (angiopati diabetik). Angiopati diabetik ini dibagi menjadi 2, makrovaskular dan mikrovaskular (Waspadji, 1996).

Komplikasi mikrovaskular pada pasien DM dapat mengakibatkan terjadinya kelainan pada mata dan ginjal. Sedangkan komplikasi makrovaskular dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, kelainan pembuluh darah kaki dan pembuluh darah otak. Selain itu, komplikasi juga dapat mengakibatkan neuropati serta mudah terserang infeksi (Waspadji, 1996).

Menurut Schteingart (2006) komplikasi DM dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik disebabkan oleh perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi yang paling serius pada diabetes tipe 1 adalah *ketoasidosis diabetik (DKA)*, komplikasi lain meliputi *hiperglikemia*, *hiperosmolar*, *nonketotik (HHNK)*. Hal ini sering terjadi pada penderita diabetes tipe 2 (Schteingart, 2006).

Komplikasi vaskular jangka panjang dari diabetes meliputi mikroangiopati dan makroangiopati. Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina, glomerulus ginjal dan saraf-saraf perifer, otot-otot serta kulit. Sedangkan makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis, gangguan ini berupa penimbunan sorbitol

dalam intima vaskular, hiperlipoproteinemia dan kelainan pembekuan darah (Schteingart, 2006).

d. Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan pada pasien diabetes mellitus secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien DM. Pengelolaan DM dimulai dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, kemudian dilakukan intervensi farmakologis. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tanda dan gejala hipoglikemik dan cara mengatasinya perlu diberikan kepada pasien (Anonim, 2006^a).

1) Edukasi

Keberhasilan pengelolaan diabetes mandiri membutuhkan partisipasi aktif dari pasien, keluarga dan masyarakat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi. Edukasi dapat dilakukan secara individual dengan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah. Edukasi yang diberikan kepada pasien meliputi pemahaman tentang perjalanan penyakit DM, perlunya pemantauan DM, komplikasi dan risiko DM, terapi DM baik farmakologis maupun non farmakologis, cara pemantauan glukosa darah, cara menggunakan fasilitas perawatan kesehatan (Anonim, 2006^a).

2) Terapi gizi medis

Prinsip pengaturan makan pada pasien diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai

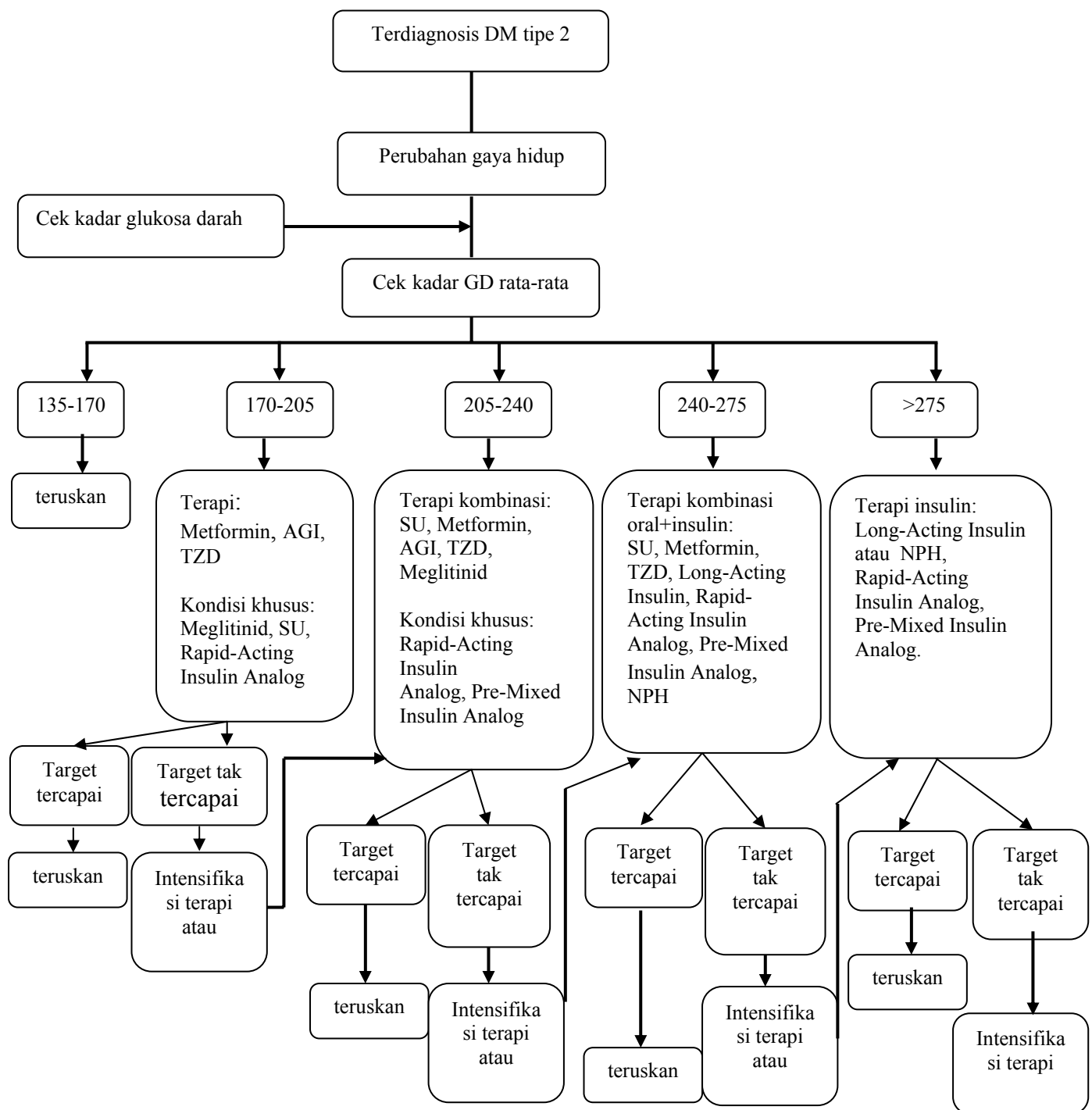
kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada pasien diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah (Anonim, 2006^a).

3) Latihan Jasmani

Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik, seperti jalan kaki, berenang, jogging dan bersepeda santai (Anonim, 2006^a).

4) Intervensi Farmakologis

Intervensi farmakologis ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani (Anonim, 2006^a). Terapi farmakologi, sampai tahun 1995 hanya terdapat 2 pilihan obat untuk pasien diabetes mellitus yaitu insulin (tipe 1 & 2) dan sulfonilurea (tipe 2). Namun setelah tahun 1995, jumlah antidiabetes oral baru dan insulin telah meningkat. Kini terdapat 5 golongan obat anti diabetes yang dapat diterapkan pada pasien diabetes, penghambat α glukosidase, biguanid, meglitinid, *Peroxisome Proliverators-activated receptor- γ* (PPAR γ) dan sulfonilurea. Antidiabetik oral hanya diindikasikan untuk pasien diabetes mellitus yang kadar glukosanya tidak dapat dikontrol dengan diet dan latihan fisik (Triplitt *et al.*, 2005).



Gambar 1. Algoritme penatalaksanaan diabetes mellitus tipe 2

(Anonim, 2006^a).

a) Insulin

Insulin merupakan protein yang berukuran kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam 2 rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfida. Insulin diproduksi langsung di dalam sel β pankreas (Nolte dan Karam, 2002).

Pada individu sehat, sekresi insulin mengimbangi jumlah asupan makanan yang bermacam-macam dengan latihan fisik. Namun pada penderita diabetes tidak mampu mensekresi jumlah insulin yang cukup untuk mempertahankan euglikemia. Akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat tinggi sebagai respon terhadap makanan dan tetap tinggi pada keadaan puasa (Schteingart, 2006).

Terdapat empat tipe utama insulin yang tersedia, yaitu insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*), insulin kerja pendek (*short acting insulin*), insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*) dan insulin kerja panjang (*long acting insulin*) (Anonim, 2006^a).

Rapid acting insulin, yaitu insulin lispro. Diabsorpsi sangat cepat ketika disuntikkan secara subkutan dan mencapai puncak dalam serum dalam jangka waktu 1 jam. Masa kerja insulin lispro tidak lebih dari 3-4 jam (Nolte dan Karam, 2002).

Short acting insulin, insulin reguler dengan masa kerja pendek yang efeknya terjadi dalam waktu 30 menit setelah penyuntikan subkutan dan berlangsung selama 5-7 jam (Nolte dan Karam, 2002).

Intermediate acting insulin dan *long acting insulin*, insulin lente dengan mula kerja yang lebih lambat dan dengan masa kerja yang panjang. Atau insulin ultralente, yang mula kerjanya lama namun dapat memberikan efek dalam jangka waktu yang panjang (Nolte dan Karam, 2002).

b) Antidiabetik Oral

(1) Golongan Sulfonilurea

Kerja dari obat ini adalah dengan merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksi dengan ATP-sensitive K channel pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca^{++} , sehingga ion Ca^{++} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-C. Selain itu, sulfonilurea juga dapat mengurangi klirens insulin di hepar (Suherman, 2007).

Sulfonilurea diklasifikasikan menjadi 2, yaitu generasi pertama dan generasi kedua. Penggolongan ini didasarkan perbedaan pada potensi efek terapi, potensi efek samping selektif dan penempelan pada protein serum. Yang termasuk dalam generasi pertama meliputi asetohexamid, klorpropamid, tolazamid dan tolbutamid. Sedangkan sulfonilurea golongan kedua adalah glimepirid, glipizid dan gliburid, yang mempunyai potensi hipoglikemi lebih besar dari generasi pertama (Triplitt *et al.*, 2005).

Sulfonilurea jika digunakan bersama obat lain (insulin, alkohol, fenformin, sulfonamid, salisilat dosis besar, fenilbutazon, oksifenbutazon, probenezid, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO, guanetidin, anabolik steroid

fenfluramin dan klofibrat) akan meningkatkan risiko hipoglikemia (Suherman, 2007).

(2) Meglitinid

Mekanisme kerja obat golongan ini hampir sama dengan sulfonilurea. Golongan ADO ini merangsang insulin dengan menutup kanal K yang ATP-independent di sel β pankreas. Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan obat ini. Absorbsinya cepat saat diberikan secara oral dan mencapai kadar puncaknya dalam waktu 1jam. Waktu paruhnya 1jam, maka harus diberikan beberapa kali dalam sehari, pada waktu sebelum makan. Obat ini mengalami metabolisme di hati (utamanya), 10% dimetabolisme di dalam ginjal. Efek samping utama hipoglikemia dan gangguan saluran pencernaan, juga reaksi alergi (Suherman, 2007).

(3) Biguanid

Fenformin, buformin dan metformin merupakan golongan biguanid. Namun yang sering digunakan adalah metformin, fenformin telah ditarik dari peredaran karena dapat menyebabkan asidosis laktat (Suherman, 2007).

Di Amerika Serikat, metformin merupakan satu-satunya obat biguanid yang tersedia sejak tahun 1995. Metformin meningkatkan sensitivitas insulin pada hepar juga pada jaringan otot disekitarnya. Hal ini meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam jaringan sensitif insulin (Triplitt *et al.*, 2005).

Biguanid merupakan suatu antihiperqlikemik, tidak merangsang sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemik. Metformin oral diabsorbsi di intestin dan tidak terikat dengan protein plasma di dalam darah dan

diekskresi melalui urin. Metformin diminum pada saat makan, pada pasien DM yang tidak memberikan respon terhadap sulfonilurea, dapat diberikan metformin atau digunakan sebagai terapi kombinasi bersama insulin atau sulfonilurea (Suherman, 2007).

(4) *Peroxisome Proliverators-activated receptor- γ* (PPAR γ)

Antidiabetik oral ini juga disebut dengan golongan tiazolidinedion, termasuk dalam golongan ini yang tersedia secara komersial adalah rosiglitazon dan pioglitazon. Obat golongan ini mampu meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran, diduga memiliki aktivitas untuk mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa dan metabolisme dalam otot dan jaringan adipose. Agen ini juga menahan glukoneogenesis di hati dan memberikan efek tambahan pada metabolisme lemak, steroidogenesis di ovarium, tekanan darah sistemik dan sistem fibrinolitik (Suherman, 2007).

(5) *Penghambat α -glukosidase*

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan hiperglikemia postprandial, bekerja di lumen usus, tidak menyebabkan hipoglikemia dan tidak mempengaruhi kadar insulin. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa gejala gastrointestinal, flatulen dan diare (Waspadji, 1996). Yang termasuk dalam golongan ini adalah akarbose dan miglitol (Suherman, 2007).

Tabel 1. Penggolongan Obat Antidiabetik Oral (Anonim, 2005)

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Glibenklamid Glipizid Glikazid Glimepirid Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Meglitinida	Repaglinid	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Biguanide	Metformin	Bekerja langsung pada hepar, menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas
Tiazolidindion	Rosiglitazon Troglitazon Pioglitazon	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ di otot, jaringan lemak dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Inhibitor a-glukosidase	Akarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah

2. Pemilihan Obat Rasional

Penggunaan obat dikatakan rasional apabila, pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah, baik untuk pasien itu sendiri maupun untuk masyarakat (Anonim, 2006^b).

Secara praktis penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:

a. Tepat diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru, akibatnya obat yang diberikan tidak sesuai dengan indikasi yang seharusnya (Anonim, 2006^b).

b. Tepat indikasi

Obat dikatakan tepat indikasi, berkaitan dengan penentuan perlu atau tidaknya suatu obat diberikan pada kasus tertentu (Sastramihardja, 1997). Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik (Anonim, 2006^b).

c. Tepat pemilihan obat

Ketepatan jenis obat berkaitan dengan pemilihan kelas terapi dan jenis obat berdasarkan pertimbangan manfaat dan keamanan. sebagai acuan dapat digunakan buku pedoman pengobatan (Sastramihardja, 1997).

d. Tepat dosis

Ketepatan dosis, cara pemberian dan lama pemberian diperoleh dengan mempertimbangkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat, kondisi pasien, respon individu, kepatuhan pasien dan sifat penyakit (Sastramihardja, 1997).

e. Tepat cara pemberian

Cara pemberian hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis agar mudah ditaati oleh pasien (Anonim, 2006^b).

f. Tepat interval waktu pemberian

Semakin sering frekuensi pemberian obat kepada pasien maka tingkat kepatuhan pasien minum obat semakin rendah (Anonim, 2006^b).

g. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai dengan penyakit (Anonim, 2006^b).

h. Waspada efek samping

Pemberian obat berpotensi menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi (Anonim, 2006^b).

i. Penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat pada pasien sangat beragam. Untuk itu perlu pertimbangan dalam pemberian obat kepada pasien (Anonim, 2006^b).

j. Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi (Anonim, 2006^b).

k. Tepat melakukan upaya tindak lanjut

Pada saat memutuskan pemberian terapi harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan (Anonim, 2006^b).

l. Obat yang efektif, aman, mutu terjamin dan terjangkau

Untuk efektif, aman dan terjangkau digunakan obat-obat dalam daftar esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harga (Anonim, 2006^b).

m. Tepat penyerahan obat

n. Kepatuhan pasien

(Anonim, 2006^b).

3. Masalah Terkait Obat

Penatalaksanaan DM dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat (*Drug Related Problems*) yang dialami oleh penderita. Masalah terkait obat merupakan keadaan terjadinya ketidaksesuaian dalam pencapaian tujuan terapi sebagai akibat pemberian obat (Anonim, 2005).

Dalam *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit DM*, terdapat beberapa masalah terkait obat sebagai berikut:

- a. Adanya Indikasi penyakit yang tidak tertangani
- b. Pemberian obat tanpa indikasi
- c. Pemilihan obat tidak tepat
- d. Dosis obat subterapeutik
- e. Dosis obat berlebih
- f. Efek obat yang tidak dikehendaki

(Anonim, 2005).

4. Interaksi Obat

a. Pengertian

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan , atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih akan berubah (Fradgley, 2003).

Pengobatan dengan beberapa obat sekaligus dalam satu periode (polifarmasi) dapat menaikkan risiko terjadinya interaksi obat. Hal ini terbukti oleh adanya suatu survei yang dilaporkan pada tahun 1977 mengenai polifarmasi pada pasien rawat inap di rumah sakit. Survei tersebut menunjukkan bahwa insiden efek samping pada pasien yang mendapatkan 0-5 macam obat adalah 3,5%, sedangkan yang mendapatkan 16-20 macam obat adalah 54%. Peningkatan efek samping tersebut diperkirakan akibat terjadinya interaksi obat yang juga semakin meningkat (Setiawati, 2005).

b. Mekanisme Interaksi obat

Menurut jenisnya, interaksi obat dapat dibedakan menjadi :

1) Interaksi farmasetik / inkompatibilitas

Inkompatibilitas ini terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat campur (inkompatibel). Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Setiawati, 2005).

2) Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi (Fradgley 2003). Interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk menimbulkan efek farmakologinya (Anonim, 2000). Interaksi farmakokinetik tidak dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi sekalipun struktur kimianya mirip, karena antar obat segolongan terdapat variasi sifat-sifat fisikokimia yang menyebabkan variasi sifat-sifat farmakokinetiknya (Setiawati, 2005).

a) Interaksi pada proses absorpsi

Absorpsi obat tergantung pada formulasi farmasetik, pKa dan kelarutan obat dalam lemak, pH, flora usus, dan aliran darah dalam organ pencernaan. Dalam hal ini perlu dibedakan antara interaksi yang mengurangi kecepatan absorpsi dan interaksi yang mengurangi jumlah obat yang diabsorpsi. Sebagian besar interaksi yang berkaitan dengan absorpsi, tidak bermakna secara klinis dan dapat diatur dengan memisahkan waktu pemberian obat (Fradgley, 2003).

b) Interaksi pada proses distribusi

Interaksi pendesakan obat terjadi bila dua obat berkompetisi pada tempat ikatan dengan protein plasma yang sama dan satu atau lebih obat didesak dari ikatannya dengan protein tersebut. Hal ini mengakibatkan peningkatan sementara konsentrasi obat bebas (aktif), biasanya peningkatan tersebut diikuti dengan peningkatan metabolisme atau ekskresi. Konsentrasi total obat turun disesuaikan dengan peningkatan fraksi obat bebas. Interaksi ini melibatkan obat-obat yang ikatannya dengan protein tinggi (Fradgley, 2003).

c) Interaksi pada proses metabolisme

Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh sistem enzim sitokrom P₄₅₀ monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan pengurangan efek. Induksi enzim melibatkan sintesis protein, jadi efek maksimum terjadi setelah dua atau tiga minggu. Sebaliknya, inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain. Waktu terjadinya reaksi akibat inhibisi enzim merupakan efek langsung, biasanya lebih cepat daripada induksi enzim (Fradgley, 2003).

d) Interaksi pada proses eliminasi

Obat dieliminasi melalui ginjal dengan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular aktif. Jadi, obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma. Hanya sejumlah kecil obat yang cukup larut dalam air yang mendasarkan ekskresinya melalui ginjal sebagai

eliminasi utamanya, yaitu obat yang tanpa lebih dulu dimetabolisme di hati (Fradgley, 2003).

3) Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik. Interaksi farmakodinamik merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik. Berbeda dengan interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik seringkali dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena penggolongan obat memang berdasarkan perlamaan efek farmakodinamiknya. Disamping itu, kebanyakan interaksi farmakodinamik dapat diramalkan terjadiannya, karena itu dapat dihindarkan bila dokter mengetahui (Setiawati, 2005).

Efek yang terjadi pada interaksi farmakodinamik yaitu :

a) Sinergisme

Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama.

b) Antagonisme

Antagonis terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan, sehingga mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat.

c) Efek reseptor tidak langsung

Kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologi atau biokimia.

d) Gangguan cairan dan elektrolit

Interaksi obat dapat terjadi akibat gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit (Fradgley, 2003).